Aus der Universitäts-Augenklinik Basel, Prof. Dr. C. Mellinger.

Experimentelle Untersuchungen

über die

gewebsschädigenden Eigenschaften der gebräuchlichen Lokalanästhetika:

Kokain, Holokain, β-Eukain, Tropakokain, Akoin, Alypin.

Stanford University Library AUG 22 1908

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

Jos. Reichmuth,

med. pract. von Schwyz.

BERLIN 1906

VERLAG VON S. KARGER

KARLSTRASSE 15.

SONDER-ABDRUCK AUS DER ZEITSCHRIFT FÜR AUGENHEILKUNDE.
BAND XVI.

Meinem lieben Vater

und dem

Andenken meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/experimentelleun0000josr

I. Einleitung und Allgemeines über die gebräuchlichen Lokalanästhetika.

Gegenüber den zahlreichen Lokalanästhetika, die in den letzten Jahren auf den Markt gebracht wurden, hat das Kokain bis jetzt den ersten Platz behauptet. Dem Sucher nach Ersatzmitteln lag die Idee zu Grunde, ein Lokalanästhetikum zu finden, das die guten Eigenschaften des Kokains besitzt, ohne dessen unerwünschte Nebenwirkungen zu zeigen. Einige wenige dieser zahlreichen Ersatzmittel scheinen mit dem Kokain in Konkurrenz zu treten: Holokain, β-Eukain, Tropakokain, Akoin und in neuester Zeit Alypin.

Die Aufgabe unserer Untersuchungen besteht nicht in der Vergleichung dieser Mittel in Bezug auf ihren anästhesierenden Wert. Ebenso haben wir die toxische Bedeutung für den Gesamtorganismus nicht berücksichtigt. Jedoch haben wir der Vollständigkeit halber das in der Literatur hierüber Bekannte kurz referiert. Der Hauptzweck, der unseren Tierversuchen zu Grunde lag, war die Prüfung der einzelnen Anästhetika auf ihre schädigende Wirkung dem tierischen Gewebe gegenüber.

Die anästhesierende Wirkung sämtlicher erwähnten Mittel ist leicht festzustellen und durch zahlreiche Untersuchungen fraglos gemacht worden. Sie übertrifft teils um ein Geringes die des Kokains, teils steht sie ihr etwas nach. Die Unterschiede sind so gering, dass sie wohl kaum Anlass bieten, das eine oder andere Mittel aus diesem Grunde vorzuziehen. Uebersichtlich sind die uns interessierenden Anästhetika in Bezug auf ihre anästhesierende Wirkung vergleichsweise von Lürmann[1]) zusammengestellt, ebenso in der ausführlichen Arbeit von Best[2]).

---

[1]) Lürmann, Die Anästhetika und Analgetika in der Augenheilkunde. Gräfe-Sämisch, Handbuch der gesamten Augenheilkunde. 1905. 2. Teil, 4. Band, 3. Kap., p. 34.

[2]) Best, Die lokale Anästhesie in der Augenheilkunde. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiet der Augenheilkunde von Vossius. 6. Band, Heft 3, 1905.

Bei der Uebersicht der reichlichen Literatur verwundert einigermassen, dass die meisten der über die erwähnten neuen Anästhetika erfolgten Publikationen darin einig sind, dass sie dem betreffenden Mittel sämtliche am Kokain beobachteten unangenehmen Nebenwirkungen ganz oder grösstenteils absprechen, und zwar:

1. die mydriatische und akkommodationslähmende Wirkung auf das Auge;
2. die stark toxischen Eigenschaften;
3. den schädigenden Einfluss auf das lebende Gewebe.

Was den ersten Punkt betrifft, die Wirkung auf Pupille und Akkommodation, so lässt sich leicht konstatieren, dass Holokain und β-Eukain die Pupille und Akkommodation nur in sehr geringem Grade bei stärkerer Konzentration oder subkonjunktivaler Applikation beeinflussen, während Alypin gar keine Wirkung darauf hat. Akoin und Tropakokain unterscheiden sich in dieser Wirkung nicht wesentlich vom Kokain. Diese Eigenschaft von Holokain und β-Eukain und besonders Alypin muss unbedingt bei Anästhesierung glaukomatöser Augen als ein Vorteil bezeichnet werden, da in seltenen Fällen durch Kokain, wie man glaubt im Zusammenhang mit dessen mydriatischer Wirkung, akute Glaukomanfälle hervorgerufen wurden[1]). Im Gegensatz zu diesen Autoren hat Groenouw[2]) Kokain zu therapeutischen Zwecken bei Glaukom verordnet und nach seinen Angaben gute Resultate erzielt. Gleichzeitig ist nicht zu vergessen, dass die pupillenerweiternde Wirkung des Kokains dem praktischen Arzte zu Untersuchungszwecken gute Dienste leistet und das teure Homatropin ersetzt.

Von sehr grosser Bedeutung ist die zweite der erwähnten Nebenwirkungen des Kokains, seine Toxizität. In dem relativ sehr langen Zeitraum der Kokainanwendung sind bekanntlich mehrfach Todesfälle durch submuköse, subkutane und intradurale Kokainapplikation bei Einhalten der üblichen Dosis vorgekommen. Die über die Ersatzmittel des Kokains an Tierversuchen gemachten Erfahrungen sprechen nun nach der bezüglichen Literatur allerdings dafür, dass einige dieser Mittel, besonders Tropakokain, β-Eukain, Alypin, einen bedeutend geringeren Giftigkeitsgrad gegenüber dem Gesamtorganismus besitzen. Indessen sind diese

---

[1]) Manz, Ein Glaukomanfall nach Kokain. Sitzungsbericht der Heidelberger ophthalmolog. Gesellschaft. 1885, p. 118.

Javal, Dangers de la cocaïne dans le glaucome. Progrès médical. 1886, p. 335.

Armagnac, Glaucome aigu à répétition guéri chaque fois par les instillations d'éserine et de cocaïne. Revue clinique d'ocul. 1887, p. 1.

Simi, L'abuso dei colliri di Cocaina. Boll. d'ocul. XIV, 19. 1892.

Radwitzki, Ein Fall von akutem Glaukomanfall nach Kokaingebrauch. Westnik. Oftalm. 1895, Jun.

[2]) Groenouw, Ueber die Anwendung des Kokains bei glaukomatösen Zuständen. Ber. über die 25. Versammlung der ophthal. Gesellschaft Heidelberg 1896.

Ergebnisse mit Vorsicht aufzunehmen, denn die Erfahrungen am Menschen sind bei der relativ kurzen Anwendungsdauer und bei der noch wenig verbreiteten Verwendung dieser Mittel bis jetzt recht spärlich. Immerhin hat sich besonders das Holokain schon in verhältnismässig kleinen Dosen als sehr gefährlich erwiesen. Wenn man demgegenüber die relativ spärlichen Unfälle des durch viele Jahre in der ganzen Welt erprobten Kokains in Betracht zieht, so dürfte man wohl ein Zurückstehen jener Ersatzmittel in toxischer Beziehung bezweifeln. Dem Kokain am nächsten scheint diesbezüglich noch das Tropakokain zu stehen.

Bekanntlich reagieren Tiere auf Kokain sehr verschieden. Beispielsweise ertragen Pflanzenfresser relativ recht hohe Dosen gegenüber Fleischfressern, so dass sich die Erfahrungen an Versuchskaninchen mit chemisch unter sich so differenten Stoffen, wie es die verschiedenen Lokalanästhetika sind, nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Erst jahrelange klinische Erfahrung wird lehren, ob eines der Ersatzmittel dem Kokain in der Beeinflussung des Gesamtorganismus überlegen ist. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass vergleichende Untersuchungen am Tiere nicht einen relativen Wert zur Bestimmung der Toxizität haben können. Best (l. cit.) schreibt: „Holokain ist für Kaninchen vier- bis fünfmal giftiger als Kokain, für Hunde umgekehrt, Kokain fast zweimal giftiger als Holokain.“ Für den Menschen soll Holokain fünfmal giftiger sein als Kokain[1]). Am günstigsten verhält sich dem Menschen gegenüber Tropakokain, es ist entschieden weniger giftig als Kokain, doch scheint dessen anästhesierende Wirkung entsprechend geringer zu sein, so dass zur Erzielung einer gleichen anästhesierenden Wirkung grössere Dosen als bei Kokain nötig sind. Deshalb mussten Best (l. cit.) und Preindelsberger[2]) (Untersuchungen über Rückenmarkanästhesie), ebenso Karl Schwarz[3]) und andere zur Erzeugung einer genügenden, dem Kokain gleichkommenden Anästhesie dessen Maximaldose um ein mehrfaches überschreiten. Gleichzeitig wurden auch bei Tropakokain die toxischen Erscheinungen des Kokains beobachtet, wenn auch bis jetzt in geringerem Grade.

Wenn wir auch in den unten beschriebenen, am Kaninchen angestellten Versuchen den Eindruck gewonnen, dass sich das Kokain dem Kaninchen gegenüber weniger toxisch als Akoin und Holokain und kaum toxischer als β-Eukain und Alypin verhielt, so haben wir auf diese Punkte in unseren Versuchen doch kein Gewicht gelegt. Was die Augenheilkunde betrifft, ist bei vorsichtiger Anwendung des Kokains die Intoxikationsgefahr nicht

---

[1]) Kuthe, Versuche mit dem örtlichen Betäubungsmittel Holokain. Zentralblatt für praktische Augenheilkunde. 1897, S. 55.

[2]) Preindelsberger, Weitere Mitteilung über Rückenmarksanästhesie. Wiener klinische Wochenschrift. 1905, No. 26.

[3]) Schwarz, Karl, Zur Frage der medullaren Narkose. Zentralblatt für Chir. 1901, No. 9.

vorhanden. Denn bei dem kleinen Operationsgebiet wird man bei Injektionen immer unterhalb der Maximaldose bleiben können. Intoxikation durch Einträuflung in den Konjunktivalsack kommt fast nicht vor. Aus diesen Gründen wird, wie Best (l. cit.) in seiner eingehenden Abhandlung über Lokalanästhetika betont, ein Anästhetikum von geringerer Giftigkeit als Kokain diesem in der Augenheilkunde nur dann vorzuziehen sein, wenn es in seinen sonstigen Eigenschaften dem Kokain mindestens ebenbürtig ist.

In unseren Untersuchungen richteten wir, wie gesagt, unser Hauptaugenmerk auf die dritte der erwähnten schädlichen Nebenwirkungen der Lokalanästhetika: auf die Beeinflussung des lebenden Gewebes. Es ist klar, dass jedes Mittel, das die Nervenendigungen durch direkte Einwirkung auf diese lähmt, physikalische oder chemische Veränderungen im Gewebe setzen muss. Ein Anästhetikum oder Analgetikum, welches diese Nebenwirkung nicht hat, ist undenkbar. Eben so selbstverständlich wird eine solche Gewebsläsion auf den operativen Heilungsprozess nur ungünstig einwirken können. Die durch das Mittel geschädigten Zellen werden sich am regenerativen Prozess nicht gleich gut beteiligen wie gesunde. Wenn diese Beeinflussung des Heilungsprozesses auch geringfügiger Natur ist, so kann sie doch da von Bedeutung sein, wo ein rascher und reizloser Wundverschluss nötig ist, wie besonders bei Staroperationen. Eine verzögerte Vernarbung der Wunde kann hier unter Umständen von verderblichen Folgen für das Auge sein. Nach Mellinger[1]) verzögert das Kokain die Vernarbung perforierender Hornhautwunden. Untersuchungen von Block[2]) und Dalèn[3]) mit Kokain und Holokain konnten dies nicht bestätigen[4]).

Allgemein bekannt ist, dass das Hornhautepithel auf Kokaineinträuflung mit einer auffallenden Veränderung seiner Epithelzellen reagiert: die Hornhautoberfläche erscheint trocken, fein gestichelt. Ein Tropfen Wasser auf eine solche Hornhaut gebracht, rollt wie von einer fetten Oberfläche oder der äusseren Haut ab. Diese gewebsschädigenden Eigenschaften wurden zuerst

---

[1]) Mellinger, Beiträge zur Augenheilkunde. Festschrift von Prof. Schiess-Gemuseus, Jubiläum 1892: Schädlicher Einfluss des Cocain. mur. auf die erste Vereinigung von Hornhautwunden.

[2]) Block, Oogheelkundige Verslagen en Bijbladen uitgegeven met het Jaarverslag van het Nederlandsch gasthuis voor ooglijders. N. 36, Utrecht 1895. Zesde Vergadering van het Nederlandsch oogheelkundig Geselschap. Pag. 15.

[3]) Dalèn, Ueber das Holokain und dessen Einwirkung auf das Hornhautepithel und die Heilung perforierender Hornhautschnitte. Mitteilungen aus der Augenklinik des Karolinisch. mediz. chirurg. Institutes zu Stockholm, herausgegeben von Widmark, III. H. 1, 1899.

[4]) Mellinger, Zur Frage über den schädlichen Einfluss des Cocain. muriaticum auf die erste Vereinigung perforierender Hornhautwunden. — Antwort an Herrn Dr. Block in Rotterdam. — Arch. f. Augenheilk., Bd. XXXII. p. 76. 1895.

von Bunge[1]), Gunn[2]) und Brunner[3]) beschrieben. Die Trockenheit der Cornea rührt nicht, wie man früher glaubte, von einer Vertrocknung infolge des verminderten Lidschlages her, denn sie besteht auch bei konstanter Aufträuflung der Lösung. Sie ist vielmehr als direkte Giftwirkung aufzufassen, in ähnlicher Weise wie auch die von Bellarminoff[4]) nachgewiesene, durch Kokain zu erzeugende Diffusionsbeschleunigung in die Vorderkammer. Die das Gewebe schädigenden Eigenschaften des Kokains müssen um so mehr zum Ausdruck kommen, wenn es sich wie in den meisten Fällen um erkranktes Gewebe handelt.

Es lohnt also wohl die Mühe, die Ersatzmittel des Kokains auf diese sehr wichtige Nebenwirkung zu prüfen und dasjenige als das idealste Anästhetikum auszuwählen, welches neben den Vorzügen des Kokains am wenigsten das Gewebe schädigt und damit den normalen Heilungsverlauf möglichst unbeeinflusst lässt. Bis auf die neueste Zeit sind diesbezüglich keine vergleichenden Versuche angestellt worden, trotzdem die Autoren in der Wichtigkeit der gewebslädierenden Eigenschaft der Lokalanästhetika übereinstimmen. In der Spezialliteratur der neuen Anästhetika wird die Unschädlichkeit der letzteren gegenüber der Cornea im Gegensatz zu Kokain hervorgehoben. Bei dem Mangel an vergleichenden Untersuchungen kann auf solche Behauptungen kein Wert gelegt werden. Best, l. cit., glaubt, dass über die hornhauttrübende Wirkung eines Mittels und damit auf seinen Wert als Anästhetikum die Erfahrung am Menschen entscheidend sei, da nach ihm Einträuflungen bei Kaninchen und Hunden eine verschiedene Empfindlichkeit des Hornhautepithels ergaben. Bekanntlich reagiert das Kaninchenauge, an welchem wir unsere Versuche anstellten, gegen chemische Reagentien stärker als das menschliche. Doch ist klar, dass alle chemischen, differenten Substanzen, die das menschliche Auge lädieren, auch für das Kaninchenauge, wenn auch nicht in gleichem Grade, schädlich sein müssen. Dass dies der Fall ist, geht aus den untenstehenden, teilweise sowohl am Menschen, als am Tierauge angestellten Experimenten hervor.

II. Experimente.

Zunächst stellten wir am Kaninchenauge Einträufelungsversuche mit 2proz. und 5proz. Lösungen an, und zwar brachten wir während einer halben Stunde alle fünf Minuten zehn Tropfen der 2proz. resp. 5proz. Lösung auf den oberen Hornhautrand und

---

[1]) Bunge, Ueber schädliche Wirkungen des Kokains auf die Hornhaut. Klinische Monatsblätter f. Augenheilk. XXIII, S. 402. 1885.

[2]) Gunn, Ophthal. Soc. 1890.

[3]) Brunner, Recurrent Keratitis superfic. punctata, in which the use of cocaine aggravated the symptoms. Ophth. soc. of the U. K. 9 June 1892.

[4]) Bellarminoff, Untersuchungen mit der quantitativen kalorimetrischen Methode über Resorption in die vordere Augenkammer. Graefes Arch. f. Ophthal. 39, 3, S. 38. 1893.

kontrollierten jeweilen drei bis vier Minuten nach der Einträufelung mit der Westienschen Lupe. Wurden Epithelveränderungen wahrgenommen, so wurde mit Fluorescin-Natrium gefärbt. Zum Vergleich hiermit stellten wir mit denjenigen Mitteln, welche der Cornea des Kaninchenauges gegenüber sich am indifferentesten verhielten, Instillationsversuche am menschlichen Auge an, um ihren Einfluss auf das Cornealepithel zu prüfen. Hierbei konnten natürlich die Instillationen nicht so lange fortgesetzt werden wie beim Tierversuch.

In zweiter Linie injizierten wir teils eine bestimmte Lösungsmenge subkonjunktival, teils spülten wir die Vorderkammer nach Eröffnung mit einer schiefen Lanze aus. Auf diese Weise war es möglich, einerseits die gewebsschädigende Wirkung des Mittels auf die Augenschleimhaut, andererseits auf das sehr empfindliche Vorderkammerendothel und damit auf das Corneaparenchym und die Iris zu beobachten. Ausserdem ergab sich, dass bei subkonjunktivaler Injektion das Cornealepithel besonders in der Nähe der Injektionsstelle stark beeinflusst wurde, so dass wir namentlich aus der Läsion desselben Schlüsse auf die gewebsschädigende Wirkung des Mittels ziehen konnten. Sowohl die Endothelveränderungen als auch die Veränderungen des Cornealepithels liessen sich rasch mit Fluorescinlösung nachweisen.

Um bei den subkonjunktivalen Injektionen und den Vorderkammerausspülungen augenfällige Veränderungen zu erzielen, verwandten wir nur stärkere 5proz. und 10proz. Lösungen. Damit begegneten wir zugleich dem Einwand, zu schwache Lösungen zu verwenden, welche nach den Untersuchungen von Braun[1]) und Heinze[2]) durch ihren zu niedrigen osmotischen Druck Gewebsquellung und Reizung erzeugen und eines bestimmten Kochsalzzusatzes bedürfen, um mit der Gewebsflüssigkeit isotonisch zu sein.

Zu den ersten zehn Versuchen wurden sieben Monate alte, zu den übrigen ausgewachsene weisse Kaninchen verwendet, deren Augen äusserlich und ophthalmoskopisch normal waren. Sämtliche verwendeten Lösungen wurden vor der Anwendung in sterilem Wasser hergestellt. Da einige der verwendeten Mittel nicht in dem gewünschten Grade bei Zimmertemperatur in Lösung erhalten werden konnten, so mussten betreffende Lösungen zu den Injektionsversuchen durch Erwärmen auf Körpertemperatur hergestellt werden.

Von toxischen Erscheinungen haben wir aus oben erwähnten Gründen nur die grob sichtbaren angeführt, Herz und Atmung ausser acht gelassen.

---

[1]) Braun, Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen über Infiltrationsanästhesie. Archiv für klinische Chirurgie 1898. Bd. 57. p. 370. Ueber den Einfluss der Vitalität der Gewebe etc. Ebd. Bd. 69. p. 541. 1903.

[2]) Heinze, Experimentelle Untersuchungen über Infiltrationsanästhesie. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. Bd. 153. Heft 3, 17. 1898.

I. Instillationsversuche.

A. Am Kaninchen.

1. Versuch — Kokain 2 proz.

Auf den oberen Teil der Cornea Einträuflung von 5 Tropfen 2 proz. Kokainlösung. Nach 2 Minuten erscheint Cornea etwas trockener, zeigt feine unregelmässige Vertiefungen, daneben einige kleinste, kegelförmige Erhebungen. Konjunktiva etwas blass. Nach der 2. Einträuflung erkennt man feinwellige Unebenheiten des Epithels. Nach der folgenden Applikation Status idem. Gegen den obern Limbus hin ein ausgezackter feiner Epitheldefekt. Nach der 4. Einträuflung erscheint die Hornhaut auffallend matt und trocken. Sehr deutlich gleiten die Tropfen bei der folgenden Applikation von der Hornhaut stellenweise wie von einer fetten Unterlage ab. Fluorescin ergibt keine deutliche Reaktion. Letzte Einträuflung: Fluorescin ergibt stellenweise einen matten grünlichen Schimmer, der durch dunklere Stellen unterbrochen ist, so dass die Hornhaut unter der Westienschen Lupe wie marmoriert erscheint. Bindehaut mässig injiziert.

Am folgenden Tage ein Teil des Cornea-Epithels besonders nasal defekt, färbt sich mit Fluorescin nach einigen Sekunden hellgrün.

Am dritten Tage an der erwähnten Stelle leichte, hauchige Trübung; mit Fluorescin ist nach 4 Minuten eine schwache grüne Färbung zu erhalten.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

2. Versuch — Kokain 5 proz.

Dieser Versuch verläuft durchschnittlich mit den ganz gleichen Veränderungen wie der vorige. Auffallend ist nur die etwas stärker ausgesprochene Fluorescinfärbung. Eine halbe Stunde nach Schluss des Versuchs tritt die Unebenheit des Epithels schon makroskopisch sehr stark hervor. Fluorescinfärbung ist stärker ausgeprägt. Nach einer weitern halben Stunde ist das Epithel zum Teil unregelmässig defekt. Fluorescinfärbung unverändert. Nach der folgenden halben Stunde besteht ziemlich starke schleimige Sekretion. Die Cornea zeigt unregelmässige Epithelverluste.

Am nächsten Tage drei zentral gelegene kleine Epitheldefekte, die sich mit Fluorescin nach wenigen Sekunden gelbgrün färben.

Am dritten Tage tritt nach einigen Sekunden nach der Fluorescinwirkung an den erwähnten Stellen hellgrüne Färbung ein.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

3. Versuch — Tropakokain 2 proz.

Vier Minuten nach der ersten Einträuflung erscheint das Corneaepithel etwas matt, mit der Westienschen Lupe erkennt man geringe unregelmässige Epithelvertiefungen und Erhebungen. Bindehaut erscheint nicht besonders verändert. Nach der 2. Instillation ist die Trockenheit der Cornea sehr auffallend. Die weiter applizierte Flüssigkeit gleitet an einzelnen Stellen wie von einer fetten Fläche ab. Nach der folgenden Instillation ist die Konjunktiva ziemlich stark injiziert. Die Epithelunregelmässigkeiten haben zugenommen. Fluorescin ergibt am Schlusse des Versuches diffuse Grünfärbung der Cornea, die stärker ist als beim Kokain, jedoch wie bei diesem marmoriert erscheint. Nach 2 Stunden ist die Cornea intensiv grün gefärbt, jedoch vollkommen durchsichtig.

Am folgenden Tag erscheint die Konjunktiva injiziert, die Iris blass, Cornea diffus feinhauchig getrübt, Fluorescin ergibt jedoch keine Reaktion.

Am dritten Tage Auge reizlos. Cornea klar.

4. Versuch — Tropakokain 5 proz.

Der Versuch verläuft wie mit 2 proz. Lösung. Doch tritt schon 5 Minuten nach der ersten Einträuflung feinste fleckweise Fluorescinreaktion ein. Die Cornea ist am Schlusse des Versuches von ausgesprochen wachs-

artigem Glanze. Mit Fluorescin nach 1 Minute feine diffuse Färbung des Oberflächenepithels. Nach 2 Stunden Verhalten wie bei Versuch 3.

Folgender Tag: Nach dem vordern Lidwinkel zu besteht ein flächenförmiger, zirka die Hälfte der Cornea einnehmender Epitheldefekt, der sich mit Fluorescin nach wenigen Minuten gelbgrün färbt.

Am dritten Tag färbt sich die erwähnte, jetzt durch eine hauchige Trübung erkennbare Stelle nach 5 Minuten deutlich grün.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

5. Versuch — Alypin 2proz.

Fünf Minuten nach der ersten Einträuflung erkennt man feine unregelmässige Vertiefungen und Erhebungen des Cornea-Epithels und gegen den Limbus zu feinste Epitheldefekte.

Mit Fluorescin ist jetzt schon eine stellenweise feine Grünfärbung erkennbar. In den zentralen Partien bereits wachsartiger Glanz. Konjunktiva ziemlich stark injiziert. Im weiteren Verlauf steigern sich diese Erscheinungen, so dass am Ende des Versuchs die Cornea trocken, gleichsam poliert erscheint und mit der Westienschen Lupe ein wellig unregelmässiges Epithel erkennen lässt. Mit Fluorescin erscheint eine diffuse durchsichtige Grünfärbung. Nach einer halben Stunde ist die Trockenheit der Cornea sehr auffallend, die Unregelmässigkeit des Epithels ohne seitliche Beleuchtung leicht erkennbar; Fluorescinfärbung etwas stärker als oben ausgeprägt.

Am folgenden Tage stark hyperämische Iris. Grosser, die ganze Cornea ausser einer schmalen Randzone einnehmender Epitheldefekt, der sich mit Fluorescin nach wenigen Sekunden gelbgrün färbt.

Am dritten Tage feine diffuse Corneatrübung; mit Fluorescin nach drei Minuten diffus gelbgrüne Färbung des oberflächlichen Epithels.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

6. Versuch — Alypin 5proz.

Einige Minuten nach der ersten Einträuflung der Lösung mit Fluorescin bereits eine deutliche diffuse Grünfärbung. Cornea überall trocken und zeigt der Flüssigkeit gegenüber das Verhalten einer fetten Oberfläche. Weiterer Verlauf des Versuchs weicht nicht vom vorigen ab, ausser dass am folgenden Tage der Epitheldefekt die ganze Cornea einnimmt.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

7. Versuch — β-Eukain 2proz.

Nach drei Minuten zeigt die Cornea ein mattes Aussehen mit den bereits früher beschriebenen unregelmässigen Epitheldefekten. Mit Fluorescin feine grünliche Färbung. Letztere im Verlauf des Versuchs immer deutlicher. Nach fünf Minuten intensiv grüne Färbung; Cornea am Schluss des Versuches von trockenem Glanz. Neu aufgeträufelte Flüssigkeit gleitet wie von einer Wachsfläche ab.

Zweiter Tag: Starke Irishyperämie. Ganze Corneaoberfläche nach wenigen Sekunden gelbgrün.

Dritter Tag: Mit Fluorescin nach zwei Minuten sichtbare Grünfärbung, besonders im unteren Teil der Cornea.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

8. Versuch — β-Eukain 3 und 4proz.

(Maximallöslichkeit des β-Eukain bei gewöhnlicher Zimmertemperatur.)

Versuchsverlauf wie mit 2proz. Lösung. Fluorescinfärbung etwas stärker, ohne Verlust der Corneadurchsichtigkeit. Am Schluss Cornea völlig trocken, wie poliert.

Folgender Tag: Starke Irishyperämie; Färbung der Cornea-Oberfläche wie im obigen Versuch mit Fluorescin, wird sofort grün.

Dritter Tag: Mit Fluorescin nach einigen Minuten ziemlich intensive diffuse Grünfärbung, ohne dass die Cornea die Durchsichtigkeit verliert.

Am siebenten Tage Auge ohne Besonderheiten.

9. Versuch — Akoin 1proz.

(Mit Akoin wurden nur 1proz. Lösungen versucht, da bei gewöhnlicher Temperatur keine stärkere Lösung erhältlich ist.)

Fünf Minuten nach der ersten Einträuflung starke Injektion der Konjunktiva. Pupille maximal eng. Cornea zeigt feine Vertiefungen und Erhabenheiten. Fluorescin macht schwach diffuse Grünfärbung. Nach der folgenden Instillation unregelmässige wellige Cornea-Oberfläche, macht den Eindruck von Epithelschrumpfung. Pupille maximal eng. Weiterer Verlauf: Cornea hochgradig trocken, glänzend. Am Schluss des Versuches mit Fluorescin ziemlich intensive diffuse Grünfärbung. Die Pupille wird allmählich mydriatisch.

Folgender Tag: Cornea deutlich trüb, doch noch gut durchsichtig. Mit Fluorescin diffuse gelbgrüne Färbung ihrer Oberfläche.

Dritter Tag: Cornea fein hauchig getrübt, zeigt mit Fluorescin nach einigen Minuten diffuse grüne Färbung.

Am siebenten Tage leichte Injektion der Konjunktiva palpebrae inferior. Cornea klar.

10. Versuch — Holokain 2 proz.

(stärkere Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur nicht darstellbar).

Dieser Versuch verlief fast ganz wie der mit Akoin. Am Schluss desselben die Cornea so trocken, dass Staub und Haare sich auf derselben wie festgeheftet angesetzt hatten. Fluoresceinreaktion gleich der beim Akoinversuch.

B. Versuche am Menschen.

Versuch 11—14.

Aus begreiflichen Gründen blieben diese Instillationsversuche nur in mässigen Grenzen. Es wurden 2 proz. Lösungen von den in der vorigen Versuchsreihe als am unschädlichsten erkannten Mitteln: Kokain — Tropakokain — Alypin und β-Eucain angewendet. In normale, menschliche Augen wurden in Zeitabständen von 4 Minuten 4—5 Tropfen eingeträufelt. Die Untersuchung mit der Westienschen Lupe ergab bei sämtlichen Mitteln entsprechend den Beobachtungen am Kaninchenauge schon nach den ersten Tropfen eintretende Trockenheit der Cornea. Das Epithel zeigte wie dort feine Stichelung und unregelmässige Erhabenheiten. Bei weiterem Eintropfen nahm es auch hier eine wellige Oberfläche an. Bei Alypin und β-Eukain war mit Fluorescin eine sehr feine, stellenweise Reaktion des Oberflächenepithels erhältlich, die bei Tropakokain und Kokain fehlte.

Am folgenden Tage waren die Augen sämtlicher 4 verwendeten Personen ohne Besonderheiten.

Bemerkenswerterweise gaben alle 4 untersuchten Personen an, dass die durch das Einträufeln verursachte Schmerzhaftigkeit bei sämtlichen Mitteln, besonders bei β-Eukain und Alypin stärker war als bei Kokain.

Ein deutlicher Unterschied der Injektion gegenüber dem Kokain trat bei Alypin und β-Eukain nach den ersten Tropfen ein. Die Conjunctiva palpebrarum nahm sofort eine hochrote Färbung ein.

II. Subkonjunktivale Injektionen am Kaninchen.

A. 5 proz. Lösungen.

15. und 16. Versuch — Holokain 5 proz.

12. I. 1906. Beidseits Injektion einer halben Pravazspritze auf Körpertemperatur erwärmter 5 proz. Holokainlösung. Wenige Sekunden später hochgradige tetanische Krämpfe, die 2—3 Stunden anhalten.

13. I. 1906. Lider beiderseits geschwollen, total verklebt, gelbliche Nekrosen der Injektionsstellen. Cornea trüb mit reichlichen Epitheldefekten.

16. I. 1906. Lider noch leicht geschwollen-ektropioniert. Eitrige Sekretion, Cornea grauweiss getrübt. Vom Limbus her vaskularisiert.

20. I. 1906. Sehr gefässreiche Injektionsnarben, purpurrote Irishyperämie. Cornea beidseits von pannusartigem, gefässreichem Gewebe überzogen.

Im weiteren Verlauf Ausheilung mit grosser zentral und nach oben gelegener Macula corneae.

17. und 18. Versuch — Eukain 5proz.

12. I. 1906. Beidseits Injektion einer halben Pravazspritze auf Körpertemperatur erwärmter 5proz. Eukainlösung. Ruhiges Verhalten nach der Injektion.

13. I. 1906. Beidseits grosse, fast die ganze Cornea nach oben deckende Epitheldefekte, die sich intensiv mit Fluorescin färben.

20. I. 1906. Links zentrale Macula corneae; rechts normal.

19. und 20. Versuch — Tropakokain 5proz.

12. I. 1906. In Conjunctiva bulbi superior beidseits Injektion einer halben Pravazspritze 5proz. Tropakokainlösung. Ruhiges Verhalten nach der Injektion.

13. I. 1906. Links zentraler Epitheldefekt, mit Fluorescin rasch grün gefärbt. Injektionsstelle noch stark gerötet. Rechts spurweise Injektion. Cornea klar, Epithel glatt.

21. I. 1906. Beidseits Augen ohne Besonderheiten.

21. und 22. Versuch — Akoin 5proz.

12. I. 1906. Beidseits Injektion einer halben Pravazspritze auf Körpertemperatur erwärmter 5proz. Akoinlösung. Nach Injektion die ganze Conjunktiva sehr stark hyperämisch.

13. I. 1906. Beidseits Lider völlig verklebt, stark geschwollen; Cornea diffus weiss. Miosis, Pupille kaum angedeutet sichtbar. Injektionsstelle total nekrotisch zerfallend. Mit Fluorescin wird Oberflächen-Epithel sofort diffus grün.

20. I. 1906. Rechts Cornea nach oben graugelblich infiltriert; links Irisprolaps.

Das Versuchstier wird in Narkose getötet.

23. und 24. Versuch — Alypin 5proz.

12. I. 1906. Beidseits Einspritzen einer halben Pravazspritze 5proz. Alypinlösung unter die Conjunctiva bulbi superior.

13. I. 1906. Beidseits grosser zentraler Epitheldefekt, der sich mit Fluorescin rasch grün färbt. Hyperämie der Iris.

20. I. 1906. Hornhaut zeigt in den oberen Partien feine hauchige Trübungen, sonst klar, Conjunktiva reizlos.

25. und 26. Versuch — Kokain 5proz.

12. I. 1906. Beidseits Injektion einer halben Pravazspritze 5proz. Kokainlösung unter die Conjunctiva bulbi superior.

13. I. 1906. Cornea beiderseits klar. — Epithel spiegelnd glatt.

B. 10proz. Lösungen.

27. und 28. Versuch — Holokain 10proz.

5. I. 1906. Unter die Conjunctiva bulbi superior wird beidseits je eine halbe Pravazspritze durch Erwärmen auf Körpertemperatur hergestellter 10proz. Holokainlösung injiziert. Das Tier gerät gleich nachher in tetanische Zuckungen, die erst nach Stunden in einen betäubungsartigen Zustand übergehen.

6. I. 1906. Oberlid stark geschwellt; beidseits schleimig eitrige Sekretion. An Stelle der Conjunktivalblase ein grosser, gelbweisser, nekrotischer Herd. Pupille deutlich enger. Iris hyperämisch. Cornea besonders in den oberen Partien diffus hauchig getrübt. Mit Fluorescin färben sich die oberflächlichen Epithelschichten momentan dicht grün.

12. I. 1906. Beidseits Lider ektropioniert; eitrige Sekretion. Cornea diffus milchig trüb. Pupille eng, reagiert. Iris stark hyperämisch.

Im weiteren Verlauf Ausheilung mit diffuser grauweisser Corneatrübung.

29. und 30. Versuch — β-Eukain 10proz.

5. I. 1906. Unter die Conjunktiva bulbi superior beider Augen wird je eine halbe Pravazspritze durch Erwärmen auf Körpertemperatur hergestellter β-Eukainlösung 10proz. injiziert. Ausser starker Hyperämie der Bindehaut und leicht tetanischen Erscheinungen ist nach $^3/_4$ Stunden nichts besonderes zu erwähnen.

6. I. 1906. Beidseits noch deutliche Chemosis Conjunctivae bulbi. Deutliche Epitheltrübungen der Cornea, besonders nach oben. Mit Fluorescin färben sich augenblicklich auf der ganzen Cornea, mit Ausnahme der unteren Randpartien, die Epithelschichten grün.

10. I. 1906. Hornhaut klar, Epithel glatt. Bei seitlicher Beleuchtung eine Spur hauchiger Trübung. Stelle der Injektion noch stark injiziert.

16. I. 1906. Auge reizlos.

31. und 32. Versuch — Tropakokain 10proz.

5. I. 1906. Unter die Conjunctiva bulbi sup. beidseits Injektion einer halben Pravazspritze Tropakokain 10proz. Nach 5 Minuten bemerkt man an den Rückenhaaren einen raschen Tremor. Sonst ohne Besonderheit in den nächsten Stunden.

6. I. 1906. Beiderseits Chemosis der Bindehaut des Bulbus, nicht so stark wie im vorigen Versuch. Cornea nach oben spurweise hauchig trüb. Rechts keine Fluoresceinreaktion, links ein sehr scharf umschriebener, nach oben gelegener Epitheldefekt.

10. I. 1906. Beidseits Cornea klar. Links nach oben eine feine, 1 mm breit in die Cornea ziehende Gefässzone. Injektionsstelle weiss.

16. I. 1906. Auge ohne Besonderheiten.

33. und 34. Versuch — Akoin 10 proz.

5. I. 1906. Beidseits Injektion durch Erwärmen auf Körpertemperatur hergestellter 10proz. Akoinlösung. (Bei der Injektion trübt sich schon in der Spritze die Lösung durch Ausfallen der Substanz und erschwert das Injizieren durch die dünne Kanüle.) Nach der Injektion die ganze Konjunktiva sehr stark hyperämisch.

6. I. 1906. Injektionsstelle auffallend stark nekrotisch, gelbeitrig. Sehr starke Lidschwellung; schmierig graues Sekret. Diffus milchige Corneatrübung; Iris durchscheinend, hyperämisch. Pupille eng. Fluorescin färbt die ganze Hornhautoberfläche diffus grün.

8. I. 1906. Lidschwellung etwas geringer, sonst Status idem.

10. I. 1906. Injektionsgegend eitrig zerfallend, Corneaoberfläche grauweiss, durchscheinend, reichlich vaskularisiert. Iris schwach erkennbar, hyperämisch.

16. I. 1906. Cornea diffus grau getrübt, vom Limbus her vaskularisiert. Injektionsstelle sehr stark vaskularisiert. Im weiteren Verlauf Ausheilung mit dichter weisser Hornhauttrübung.

35. und 36. Versuch — Alypin 10 proz.

5. I. 1906. Unter die Conjunctiva bulbi sup. beidseits Injektion einer halben Pravazspritze 10 proz. Alypins.

Nach wenigen Minuten tetanische Krämpfe.

6. I. 1906. Beidseits Lider geschwollen, noch chemotischer Wulst der Bindehaut. Diffuse Trübung der Cornea, mit Fluorescin stellenweise in intensiven Flecken rasch färbbar. Am Limbus nach unten und hinten einzelne Partien frei.

10. I. 1906. Beidseits diffuse maculaartige Corneatrübung, besonders in den oberen Partien.

Im weiteren Verlauf Ausheilung mit hauchiger zentraler Hornhauttrübung.

37. und 38. Versuch — Kokain 10 proz.

5. I. 1906. Beidseits werden unter Conjunctiva bulbi sup. eine halbe Pravazspritze 10 proz. Kokainlösung injiziert. (Nach 1 Minute legt sich das Tier, die Extremitäten von sich gestreckt, auf den Bauch, wird aber nach ca. $^1/_4$ Stunde wieder munter.)

6. I. 1906. Beidseits Cornea klar, Epithel glatt, Injektionsstelle glatt.

NB. Dieser Versuch wurde mehrfach wiederholt immer mit demselben Resultat. (Nur einmal fand sich auf einer Seite ein Epitheldefekt.)

III. Ausspülungen der Vorderkammer.

5 proz. Lösungen.

(Zum Ausspritzen wurde eine grosse Injektionsspritze mit $^1/_2$ mm dicker, am Ende abgerundeter Kanüle benutzt.)

39. und 40. Versuch — Holokain 5 proz.

20. I. 1906. Beidseits Eingehen mit schiefer Lanze im Limbus corneae sup. Hierauf wird die Vorderkammer mit 3 ccm 5 proz. Holokainlösung ausgespült.

22. I. 1906. Augen verklebt, Cornea milchig, grauweiss, getrübt. Pupille nicht erkennbar, von starkem durchscheinendem Exsudat bedeckt. Tiefe Schichten der Cornea färben sich mit Fluorescin nach einigen Sekunden diffus grün.

28. I. 1906. Beidseits Irisprolaps, bei grauweiss getrübter Cornea. Lider beidseits verklebt, geschwollen.

Versuchstier wird durch Narkose getötet.

41. und 42. Versuch — β-Eukain 5 proz.

20. I. 1906. Beidseits Eingehen mit schiefer Lanze am Limbus corneae sup. Ausspülen der Vorderkammer mit auf Körpertemperatur erwärmter Lösung von 3 ccm 5 proz. β-Eukains.

22. I. 1906. Beidseits milchig durchscheinende Cornea. Pupille mittelweit; mässiges Exsudat in derselben. Nach einigen Sekunden färben sich tiefe Schichten der ganzen Cornea mit Fluorescin diffus grün.

28. I. 1906. Fast reizlos; hauchige Macula corneae beidseits.

29. I. 1906. Beidseits reizlos.

43. und 44. Versuch — Tropakokain 5 proz.

20. I. 1906. Beidseits Eingehen mit schiefer Lanze am Limbus corneae. Ausspülung der Vorderkammer mit einer Lösung von 3 ccm 5 proz. Tropakokain.

28. I. 1906. Beidseits diffus milchig weisse Hornhaut. Durchscheinendes Pupillarexsudat. Grünliche Färbung der Cornea mit Fluorescin: das ganze Parenchym der Hornhaut erscheint nach einigen Sekunden diffus grün.

Im weitern Verlauf wird die Cornea klar; im Pupillargebiet erkennt man feines netzförmiges Exsudat.

45. und 46. Versuch — Akoin 5proz.

20. I. 1906. Beidseits Eingehen mit schiefer Lanze am Limbus corneae sup. Ausspülen der Vorderkammer mit auf Körpertemperatur erwärmter Lösung von 3 ccm 5proz. Akoin.

22. I. 1906. Cornea beidseitig diffus milchig getrübt; färbt sich mit Fluorescin momentan in ein tiefes Grün. Iris nur andeutungsweise sichtbar wegen reichlichen Vorderkammerexsudats.

28. I. 1906. Beidseits zentrales, grosses, schmierig belegtes Ulcus mit Irisprolaps. Augen verklebt, Lider etwas geschwollen. Rechts starke Reizung, grauweisse vaskularisierte und durchsichtige Trübung der Cornea.

Tier wird in Narkose getötet.

47. und 48. Versuch — Alypin 5proz.

20. I. 1906. Beidseits Eingehen mit schiefer Lanze am Limbus corneae sup. Ausspülen der Vorderkammer mit 3 ccm 5proz. Alypinlösung.

22. I. 1906. Beidseitig milchig weisse Cornea, links stärker als rechts. Geringes Vorderkammerexsudat. Cornea färbt sich mit Fluorescin nach einigen Sekunden rasch diffus grün. Beidseits übertrifft die Trübung etwas die des Tropakokains.

28. I. 1906. Beidseits noch ziemlich starke Injektion, Cornea diffus hauchig getrübt. Ausheilung mit feiner, hauchiger Corneatrübung und fädigem Pupillarexsudat.

49. und 50. Versuch — Kokain 5proz.

20. I. 1906. Eingehen beidseits mit schiefer Lanze im Limbus corneae. Ausspülen der Vorderkammer mit einer Lösung von 3 ccm 5proz. Kokain.

22. I. 1906. Beidseits Cornea völlig klar. In der Pupille eine Spur fädigen Exsudats. Fluorescin färbt nur den Rand der Limbuswunde.

28. I. 1906. Auge reizlos.

51. und 52. Versuch — Kokain 5proz.

Wiederholung dieser Versuche führte zu ganz demselben Resultate.

IV. Epikrise.

Diese Versuche ergeben das übereinstimmende Resultat, dass allen untersuchten Lokalanästhetica in 2 proz., 5 proz. und 10 proz. Lösung ein schon makroskopisch erkennbarer, gewebsschädigender Einfluss zukommt.

Die 10 Instillationsversuche an Kaninchen lehren, dass sämtliche verwendeten Lokalanästhetika auf dem Cornea-Epithel Veränderungen hervorrufen. Es lassen sich diesbezüglich Unterschiede feststellen, und zwar verhalten sich Kokain und Tropakokain am günstigsten; etwas schädlicher wirken β-Eukain und Alypin; am deutlichsten treten die Veränderungen bei Akoin und Holokain hervor.

Bei allen Mitteln zeigt sich die auffallende, für Kokain schon lange bekannte Erscheinung, dass wenige Tropfen, auf die Hornhaut gebracht, eine auffallende Trockenheit des Hornhautepithels

hervorrufen, die mit feinen, unregelmässigen Vertiefungen und spärlichen konischen Erhebungen einhergeht. Schliesslich gehen diese Veränderungen in eine diffuse, feinste „Stichelung“ des Epithels über, während ohne besondere Beleuchtung die Cornea völlig trocken und glänzend, wie poliert erscheint. Dass diese Trockenheit nicht allein durch Mangel an Flüssigkeit bedingt ist, geht daraus hervor, dass die aufgeträufelte Flüssigkeit wie an einer fettigen Fläche abgleitet (diese Erscheinung dürfte wohl auf gewisse Zellbestandteile, wie Lecithin und Cholestearin zurückzuführen sein), so dass die Kornea schliesslich auch bei immer wiederholter Aufträuflung nur schwer feucht zu erhalten ist. Aus diesem Grunde ist ersichtlich, dass die Beeinflussung der Hornhaut durch Lokalanästhetika nur bis zu einem gewissen Grade möglich ist, nämlich so lange als die aufgeträufelte Lösung an der Cornea adhärent bleibt und nicht wirkungslos von derselben abgleitet. Daher ist es wohl erklärlich, dass die Unterschiede in den Veränderungen, welche die einzelnen Mittel am Hornhautepithel setzen, nicht stark hervortreten können, trotzdem einige der angewandten Mittel in ihrer gewebsschädigenden Wirkung, wie die Versuche mit subkonjunktivalen Injektionen und Vorderkammerausspülungen ergaben, sehr bedeutend von einander abweichen.

Für die Beobachtung der feinen Epithelveränderungen scheint von Wichtigkeit, völlige Trockenheit der Cornea-Oberfläche abzuwarten, da selbtverständlich auch die geringste Flüssigkeitsmenge eine Veränderung verdeckt. In der gleichen Weise störend wirkt der Lidschlag und ein Reinigen der Hornhaut mittelst der Lider unmittelbar vor der Untersuchung.

Die Versuche am menschlichen Auge stimmen, soweit die Anwendung der weniger different wirkenden Anästhetika uns zu Untersuchungszwecken gestattet war, vollständig mit denen am Kaninchenauge überein.

Die subkonjunktivalen Injektionsversuche mit 5 proz. und 10 proz. Lösung, sowie die Vorderkammerausspülungen ergaben sämtlich noch am folgenden Tage makroskopisch leicht erkennbare Gewebsveränderungen, die am geringsten beim Kokain auftraten.

Die subkonjunktivalen Injektionen bedingten in allen, ausser den Kokainfällen, Veränderungen des Hornhautepithels, die in Trübungen und in einer auffallenden Disposition zu grossen Defekten im Hornhautepithel auftraten. Die Veränderungen, welche das Kokain erzeugte, waren am folgenden Tage entweder gar nicht oder nur noch spurweise nachweisbar.

Die Vorderkammerausspülung hat eine Reizung der Iris und offenbar des Corpus ciliare zur Folge, welche zu Exsudatbildung in die Vorderkammer führt und ferner das Endothel der hintern Cornealwand schädigt, so dass Trübungen der tiefen Cornealschichten entstehen, sei es infolge Eindringens von Kammerwasser

oder des applizierten Mittels selbst. Bei Kokain waren minimale oder gar keine Epithel- und Endothelschädigungen und keine Vorderkammerexsudate nachzuweisen. Am schädlichsten von allen untersuchten Ersatzmitteln des Kokains erwiesen sich Holokoin und Akoin. Sie erzeugten schwere Schleimhautnekrosen und bei der Vorderkammerausspülung bisweilen zum Untergang des Auges führende Affektionen der Cornea mit Entzündung des vordern Uvealtraktus. Die Veränderungen, welche β-Eukain und Tropakokain hervorriefen, waren weniger heftige. Immerhin sind die gewebsschädigenden Eigenschaften gegenüber denen des Kokain recht erhebliche. Am meisten von allen nähert sich dem Kokain, in der von uns untersuchten Richtung, das Tropakokain.

Ein Nachteil von Akoin, Tropakokain und β-Eukain ist deren geringe Löslichkeit in Wasser. Besonders bei dem seiner geringeren toxischen und gewebsschädigenden Eigenschaften wegen etwa noch in Betracht kommenden β-Eukain wird man z. B. in der Rhino- und Laryngologie stärkerer als der bei gewöhnlicher Temperatur möglichen $3^1/_2$ prozentigen Lösung bedürfen. Das aus diesem Grunde in der neuesten Zeit auf den Markt gebrachte Eucainum lacticum ist bedeutend besser löslich.

Bezüglich unserer Versuchsresultate möchten wir noch aufmerksam machen, dass besonders bei den in tetanische Aufregungszustände geratenden Versuchstieren eine Verletzung der völlig empfindungslosen Cornea an Gegenständen sehr leicht möglich ist und eventuell nicht verhindert werden kann.

Wenn aus unsern Versuchen hervorgegangen ist, dass das Kokain am Auge des Kaninchens von allen untersuchten Mitteln weitaus die geringsten gewebsschädigenden und reizenden Erscheinungen macht, so sei hier gestattet, auf zwei weitere Vorzüge, welche seinen Ersatzmitteln nicht zukommen, hinzuweisen.

Es ist dies:

1. Die gefässverengende Eigenschaft. Diese muss unbedingt zu operativen Zwecken als ein grosser Vorteil des Kokain bezeichnet werden. Die Ersatzmittel: Tropakokain, Akoin, Holokain, etwas weniger Eukain und Alypin, wirken gefässerweitend, was für die Operationstechnik unbedingt von Nachteil ist und eventuell einen Adrenalinzusatz nötig macht.

2. Ein nicht minderer Vorzug des Kokain liegt darin, dass es beim Injizieren ins Gewebe relativ geringe Schmerzen erzeugt. Bei Injektionen von den gebräuchlichen Lösungen der Lokalanästhetika ist es zur Vermeidung von Schmerzen und, wie erwähnt, auch von unverhältnismässig starken Reizerscheinungen unbedingt nötig, dass die angewendete Lösung der Gewebsflüssigkeit isotonisch ist (Braun-Heinze l. c.). Dies kann durch entsprechenden Kochsalzzusatz erreicht werden. Ein Vergleich

isotonischer, gleich stark anästhesierender Lösungen bei Instillation ins Auge und bei subdermaler Applikation ergibt die geringste Schmerzempfindung für Kokain. (Vergleiche Best l. c., Instillationsversuche und Rogmann[1]), Gent.)

V. Schlusssätze.

1. Die Instillationsversuche auf die Hornhaut ergaben, dass Alypin, Eukain, Holokain, Akoin auf die Cornea ganz dieselben und zwar intensivere Veränderungen erzeugen, als sie von Kokain bekannt sind. Tropakokain steht in dieser Beziehung dem Kokain am nächsten.

2. Bei subkonjunktivaler Injektion und besonders bei Kammerausspülung sämtlicher erwähnter Präparate in 5proz. und 10proz. Lösung erzeugte das Kokain keine oder minimale Schädigungen des Epithels und Endothels, während die übrigen Mittel, besonders stark Akoin und Holokain, am Kaninchenauge zu schweren nekrotischen und entzündlichen Veränderungen führten, die bisweilen den Untergang des Auges zur Folge hatten.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. Mellinger, für die Anregung zu dieser Arbeit und die gütige Unterstützung bei derselben meinen herzlichen Dank auszusprechen.

Ebenso danke ich Herrn Dr. A. Vogt, I. Assistenzarzt an der Universitäts-Augenklinik, für die freundliche Anleitung zu den Experimenten.

[1]) Rogmann, Ueber den Wert der lokalen Anästhetika in der Augenheilkunde. Ophthalmologische Klinik 1897, No. 2, 3. Injektionsversuch.